

平成26年2月

# 渡邊徹心 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久  
副主査 林 一 彦  
同 山 元 修

## 主論文

Novel morphological study of solar lentigines by immunohistochemical and electron microscopic evaluation

(老人性色素斑に対する免疫組織化学と電子顕微鏡を用いた新たな形態学的評価)

(著者：渡邊徹心、田平真琴、森野慎一、堀江享史、足立孝司、堤玲子、山田七子、  
吉田雄一、山元修)

平成25年 Journal of Dermatology 40巻 528頁～532頁

## 参考論文

1. Intralymphatic histiocytosis with granuloma formation associated with orthopaedic metal implants

(整形外科の金属インプラントに関連した肉芽腫形成を伴ったリンパ管内組織球症)

(著者：渡邊徹心、山田七子、吉田雄一、山元修)

平成20年 British Journal of Dermatology 158巻 402頁～404頁

2. A morphological study of granulomas induced by subcutaneous injection of leuprorelin acetate

(酢酸リュープロレリンの皮下注射により生じた肉芽腫の形態学的研究)

(著者：渡邊徹心、山田七子、吉田雄一、山元修)

平成21年 Journal of Cutaneous Pathology 36巻 1299頁～1302頁

3. Granulomas induced by subcutaneous injection of a luteinizing hormone-releasing hormone analog: a case report and review of the literature

(LH-RH アナログの皮下注射により生じた肉芽腫：症例報告と総括)

(著者：渡邊徹心、山田七子、吉田雄一、山元修)

平成22年 Journal of Cutaneous Pathology 37巻 1116頁～1118頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Novel morphological study of solar lentigines by immunohistochemical and electron microscopic evaluation

(老人性色素斑に対する免疫組織化学と電子顕微鏡を用いた新たな形態学的評価)

老人性色素斑は年長者の日光露光部に見られる色素沈着性病変である。その発生機序については、現在までに、主に表皮細胞とメラノサイト間のメラニン新生に関するいくつかの定量的な組織学的検討が報告されてきたが、その病態に関しては十分に解明されていない。また、治療に関してはレーザー治療や液体窒素などによる侵襲的な治療が主である。本研究では、形態学的手法を用いて主に表皮真皮境界部と真皮上層の成分について研究し、その発生病理について新たに考察した。

### 方 法

研究には75症例(男性31例、女性44例、平均年齢72.8歳：38-93歳)の老人性色素斑患者の病理組織切片を用いた。75例全例でHE染色、免疫組織化学による観察を行った。ABC法による免疫組織化学的検討には抗原検索のためにCK15、CK10、CK14、p63、CD163、factorXIIIa、nestinに対する1次抗体を用いた。さらに、顔面に生じた7症例について透過型電子顕微鏡切片を作成し観察をした。

### 結 果

HE染色では64例(85%)に表皮真皮境界部の空胞状変化を認め、これらの84%に真皮上層部のメラノファージを認めた。免疫組織化学的に表皮でCK15が57例(76%)に陽性でそのうち20例が表皮全層、37例が基底層とその直上に陽性であった。CK14は全例で基底層とその直上に陽性で28例(37%)が表皮全層に陽性であった。CK10が全例で表皮上層に陽性であった。p63が36例で表皮全層、39例が基底層とその直上に陽性であった。nestinは17%で部分的に基底層とその直上に陽性であった。真皮にメラノファージを認めた58例中、CD163が46例(79%)、factorXIIIaが48例(83%)でこれらのメラノファージに陽性を示した。また両者とも陽性であったのは44例(75%)であった。透過型電子顕微鏡では全例で表皮基底細胞の変性と考えられる空胞状の構造物を基底細胞内および基底膜直下の真皮に認めた。また変性した基底細胞が基底膜を破り真皮乳頭層に突出している像もみられた。いくつかのメ

メラノファージでは細胞内に空胞状の構造物を有し限界膜に取り囲まれたメラニン顆粒を有していたが、明らかな2次ライソゾームの形成はみられなかった。また真皮乳頭層にメラノファージ外遊離メラノソームもみられた。

## 考 察

HE標本で見られた表皮基底層の空胞変性に一致する所見は、透過型電子顕微鏡では表皮基底細胞および真皮乳頭の空胞状構造であることを確認した。この変化は紫外線の刺激による表皮基底細胞の変性であると考えられる。また真皮上層のメラノファージはfactorXIIIaとCD163の両者を発現する遊走能に乏しいpoorly stimulatory macrophagesであると思われる、電子顕微鏡的にこれらの細胞ではメラニン顆粒の消化能力が乏しいことを確認した。この遊走能を欠くメラノファージの存在が老人性色素斑における色素沈着の維持に関わっているものと考えた。その他、免疫組織化学的に表皮の幹細胞マーカーであるCK15やnestinが陽性となり、老人性色素斑における表皮細胞は幹細胞の性質を併せ持つ可能性が考えられた。また通常表皮では基底層にのみ強く発現するp63やCK14が、老人性色素斑では両者ともより上層にも陽性であることから、老人性色素斑における表皮細胞は、基底細胞の性質を帯びている可能性が考えられた。

## 結 論

老人性色素斑の新たな発症機序として以下が考えられた。1) 慢性的な紫外線刺激により表皮基底細胞の変性が起こる、2) この変性細胞は生体の防御反応として真皮上層に分離滴落する、3) これらのメラニン顆粒を含む分離した細胞成分は、遊走能と消化能を欠くfactorXIIIaならびにCD163を発現するpoorly stimulatory macrophagesに貪食される、4) この真皮に常駐するマクロファージが真皮の色素沈着を起こし、表皮内のメラニン増加とともに老人性色素斑の色素沈着維持にかかわっている、5) 基底層への繰り返しの傷害が基底細胞や表皮幹細胞などの性質を帯びた細胞の反応的増殖を起こす。

このように推測された発生機序から、傷害を受けた表皮細胞の排除を制御する未知の因子を発見することにより、将来老人性色素斑の非侵襲的な治療の開発に結びつく可能性が示唆される。